

**“Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral
terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula
Enterokutan Tikus Wistar”**

*The Effect of Phenytoin and Vitamin C Oral Therapy on the Collagen
Deposition and Diameter of Enterocutaneous Fistula in Wistar Rat*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S2**

Magister Ilmu Biomedik

**Gede Pambudi Utomo
22010118420029**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2020

TESIS

Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral Terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar

Disusun Oleh:

Gede Pambudi Utomo

22010118420029

Telah dipertahankan di depan tim penguji pada tanggal 20 Oktober 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. I. Riwanto, Sp.B-KBD
NIP 195001101976031001

Dr. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, FISCAM Sp.M(K)
NIP 197101271999031001

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr. Nani Maharani, M.Si.Med, PhD
NIP 198111122008122003

dr. Endang Mahati, M.Sc, PhD
NIP 198310032008122003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk
NIP 197905172008121002

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2020

Gede Pambudi Utomo
22010118420029

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Gede Pambudi Utomo
NIM : 22010118420029
Tempat / Tanggal Lahir : Pringsewu / 27 Juni 1988
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD N 2 Air Kubang : lulus tahun 1998
2. SMP N 1 Metro : lulus tahun 2004
3. SMA N 2 Bandar Lampung : lulus tahun 2006
4. FK Universitas Muhammadiyah Malang : lulus tahun 2012
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2019 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT di Puskesmas Rawat Jalan Air Naningan (2013 -2015)
2. Dokter Pratama di RSUD Kota Agung, Tanggamus (2015)
3. Dokter Pratama di Puskesmas Rawat Inap Air Naningan (2013 -2019)

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua
Ayah : H. Jarkasi, SP
Ibu : Hj. Suratinem
2. Nama Istri : dr. Mumpuni Pebriani Datu Adam
3. Nama Anak : Alya Anindita Putri Utomo
4. Nama Saudara :
Adik : dr. Bagus Duto Utomo
Mutia Rini Utami

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar”. Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar Sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah digestif, farmakologi, dan patologi anatomi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Prof. Dr. dr. I Riwanto, Sp.B - KBD, guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga, dan bimbingannya yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
4. Dr. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, FISC M Sp.M(K), guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga, dan bimbingannya yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

5. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
6. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
7. Pimpinan dan staf Institut Biosain Universitas Brawijaya, Malang atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan tesis ini.
8. Istri tercinta dr. Mumpuni Pebriani Datu Adam atas segenap kesabaran serta dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
9. Orang tua dan segenap keluarga besar atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
10. Segenap pihak yang membantu dalam penelitian tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini,

Semarang, Juli 2020

DAFTAR ISI

Tesis	i
TESIS	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRACT	xv
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah.....	Error! Bookmark not defined.
1.2.1 Masalah Umum	Error! Bookmark not defined.
1.2.2 Masalah Khusus.....	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus.....	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1 Fistula Enterokutan.....	Error! Bookmark not defined.

2.1.1	Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.2	Patofisiologi	Error! Bookmark not defined.
2.1.3	Klasifikasi	Error! Bookmark not defined.
2.1.4	Penatalaksanaan.....	Error! Bookmark not defined.
2.2	Proses Penyembuhan Luka.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1	Fase Hemostasis	Error! Bookmark not defined.
2.2.2	Fase Inflamasi.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.3	Fase Proliferasi	Error! Bookmark not defined.
2.2.4	Fase Pematangan dan Remodelling	Error! Bookmark not defined.
2.3	Fenitoin	Error! Bookmark not defined.
2.3.1	Farmakologi Fenitoin.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.2	Peran Fenitoin Pada Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
2.4	Vitamin C	Error! Bookmark not defined.
2.4.1	Peran Vitamin C Pada Penyembuhan Luka ...	Error! Bookmark not defined.
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		
.....		Error! Bookmark not defined.
3.1	Kerangka Teori.....	Error! Bookmark not defined.
3.2	Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
3.3	Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.1	Hipotesis Mayor	Error! Bookmark not defined.
3.3.2	Hipotesis Minor	Error! Bookmark not defined.
BAB IV METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.2	Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.

4.3	Waktu Dan Lokasi Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.4	Variabel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.1	Variabel bebas	Error! Bookmark not defined.
4.4.2	Variabel tergantung	Error! Bookmark not defined.
4.5	Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
4.6	Bahan Dan Alat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.6.1	Bahan Untuk Perlakuan	Error! Bookmark not defined.
4.6.2	Bahan untuk pembuatan fistula enterokutan pada tikus	Error! Bookmark not defined.
4.6.3	Bahan untuk pengecatan histopatologi Sirius Red	Error! Bookmark not defined.
4.6.4	Alat pembuatan sediaan penelitian dengan pewarnaan Sirius Red	Error! Bookmark not defined.
4.6.5	Alat untuk dokumentasi sediaan.....	Error! Bookmark not defined.
4.7	Pelaksanaan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.8	Prosedur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.8.1	Prosedur pembuatan fistula enterokutan ⁵⁵ ...	Error! Bookmark not defined.
4.8.2	Prosedur perlakuan	Error! Bookmark not defined.
4.8.3	Prosedur pembuatan preparat histopatologi ...	Error! Bookmark not defined.
4.9	Alur Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
4.10	Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
4.11	Persyaratan Etik Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
BAB V	HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.

5.2	Jumlah Kolagen	Error! Bookmark not defined.
5.2.1	Analisis Deskriptif	Error! Bookmark not defined.
5.2.2	Uji Statistik Jumlah Kolagen.....	Error! Bookmark not defined.
5.3	Ukuran Makroskopis Luka.....	Error! Bookmark not defined.
5.3.1	Analisis Deskriptif	Error! Bookmark not defined.
5.3.2	Uji Statistik Diameter Akhir	Error! Bookmark not defined.
BAB VI	PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
6.1	Jumlah Kolagen pada Jaringan Fistula Enterokutan.....	Error! Bookmark not defined.
6.2	Ukuran Makroskopis Fistula Enterokutan	Error! Bookmark not defined.
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.
7.1	KESIMPULAN	Error! Bookmark not defined.
7.1.1	Kesimpulan Umum.....	Error! Bookmark not defined.
7.1.2	Kesimpulan Khusus	Error! Bookmark not defined.
7.2	SARAN	Error! Bookmark not defined.
Daftar Pustaka	Error! Bookmark not defined.
LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

- Tabel 1 Orisinalitas Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 2 Kandungan Elektrolit Dari Sekresi Gastrointestinal**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 3 Faktor Prognosis Terjadinya Penutupan Spontan ECF **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 4 Definisi Operasional..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 5 Konversi Dosis Pada Hewan Coba **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 6. Tabel deskriptif normalitas dan homogenitas berat badan **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 7. Analisis deskriptif, uji normalitas dan homogenitas jumlah kolagen
..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 8. Analisis deskriptif diameter fistula **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 Mekanisme Sintesis Kolagen **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 2 Jumlah relatif dari sintesis matriks per hari pasca luka. **Error!**
Bookmark not defined.
- Gambar 3 Patogenesis Hipertrofi Ginggiva yang Diinduksi Fenitoin **Error!**
Bookmark not defined.
- Gambar 4 Struktur Kimia Fenitoin **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 5 Kerangka teori **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 6 Kerangka konsep **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 7 Skema Rancangan Penelitian **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 8. Alur Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**

- Gambar 9. Diagram Consort **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 10. Grafik boxplot dari jumlah kolagen fistula enterokutan dari tiap kelompok. **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 11. Gambaran serat kolagen pada preparat histologi jaringan fistula enterokutan dengan pembesaran 1000x. **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 12. Grafik boxplot dari diameter akhir fistula enterokutan dari tiap kelompok. **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 13. Penampakan makroskopis fistula enterokutan setelah pemberian terapi. **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Ethical Clearence..... **Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 2** Output Analisis Statistik SPSS **Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 3** Prosedur pembuatan fistula..... **Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 4.** Foto-foto penelitian **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR SINGKATAN

ECF	: Enterocutaneous fistula
ECM	: Extra Cellular Matrix
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FRIENDS	: Foreign body, radiation, inflammation, infection, inflammatory bowel disease, epithelization of the fistula tract, neoplasms, distal obstructions, and steroid
HCL	: Hydrogen Chloride
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LPS	: Lipopolisakarida
M1	: Makrofag 1
M2	: Makrofag 2
MMPs	: Matrix Metalloproteinases
NaCl	: Natrium Chloride
NPWT	: Negative Pressure Wound Therapies
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGA	: Polyglycolic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
TIMPs	: Tissue Inhibitor Metalloproteinases
TGF	: Tumor Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPN	: Total parenteral nutrition
VAC	: Vacuum assisted closure
VEGF	: Vascular endothel growth factor

The Effect of Phenytoin and Vitamin C Oral Therapy on the Collagen Deposition and Diameter of Enterocutaneous Fistula in Wistar Rat

Gede Pambudi Utomo¹, Trilaksana Nugroho², Ignatius Riwanto^{2,3}

¹ *Resident of General Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang Indonesia*

² *Department of Biomedical Science, Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang Indonesia*

³ *Department of Digestive Surgery, Dr Kariadi General Hospital, Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang Indonesia*

ABSTRACT

Background : Enterocutaneous fistule (ECF) is one of the most challanging problem for many surgeon accross the world. Despite advancements in medical treatment and surgical technique, the morbidity and mortality associated with ECF remains high. Success in managing ECF need comprehensive treatment and expensive resources, that many people in Indonesia couldn't afford. Phenytoin and Vitamin C are medications which is not only cheap but also has been shown positive effect on wound healing.

Objective : This study aim to determine, whether phenytoin and vitamin C administration would increase collagen deposition and reduce the diameter of ECF in wistar rats. Furthermore to evaluate whether combining phenytoin with vitamin C would give better result in ECF healing compared to phenytoin or vitamin C alone.

Method : We made caecostoma as the ECF model on 24 rats. The rats were divided into four groups: normal saline-treated, phenytoin-vitamin C combined, phenytoin only and vitamin C only group. The results were observed on day 7th, by assessing the collagen deposition and macroscopically by meassuring diameter of the fistule.

Results : This study showed significant increase in collagenation and reduction of ECF diameter in all treatment group compared to normal saline-treated group. This study also revealed that, combination of phenytoin-vitamin C gave better result compared to phenytoin or vitamin C alone.

Conclusions : We conclude that both phenytoin and vitamin C show positive effect on ECF healing. The combination of phenytoin and vitamin C appears to be more beneficial than single administration.

Key Word : Enterocutaneous fistule, Phenytoin, Vitamin C, Collagen, Fistule diameter

Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral terhadap Jumlah Kolagen dan Diameter pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar

Gede Pambudi Utomo¹, Trilaksana Nugroho², Ignatius Riwanto^{2,3}

¹ *Resident Bedah Umum, Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi, Fakultas Kedokteran Univeristas Diponegoro, Semarang Indonesia*

² *Program Studi Ilmu Biomedis, Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi, Fakultas Kedokteran Univeristas Diponegoro, Semarang Indonesia*

³ *Sub Bagian Bedah Digestive, Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi, Fakultas Kedokteran Univeristas Diponegoro, Semarang Indonesia*

ABSTRAK

Latar Belakang : *Enterocutaneous fistule* (ECF) adalah salah satu tantangan bagi banyak ahli bedah di dunia. Meskipun terdapat perkembangan dalam perawatan medis dan tehnik operasi, namun morbiditas dan mortalitas terkait ECF masih tinggi. Keberhasilan dalam tatalaksana ECF memerlukan perawatan yang komprehensif dan sumber daya yang mahal, dimana tidak terjangkau oleh sebagian masyarakat Indonesia. Fenitoin dan Vitamin C adalah obat yang murah dan telah menunjukkan manfaat baik dalam penyembuhan luka.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian fenitoin dan vitamin C akan meningkatkan kolagenisasi dan menurunkan diameter ECF pada tikus wistar. Kemudian untuk mengevaluasi apakah pemberian kombinasi fenitoin dan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan pemberian tunggal fenitoin atau vitamin C

Metode : Peneliti membuat *caecostoma* sebagai model ECF pada 24 ekor tikus. Tikus kemudian dibagi menjadi empat kelompok perlakuan dengan : perawatan NaCl, Kombinasi fenitoin-vitamin C, Fenitoin saja dan Vitamin C saja. Pengamatan hasil dilakukan pada hari ke-7 dengan mengamati deposisi kolagen dan mengukur diameter ECF.

Hasil : Penelitian ini menunjukkan peningkatan signifikan pada kolagenisasi dan penuruna diameter ECF pada seluruh kelompok perlakuan dibandingkan kelompok perawatan NaCl. Penelitian ini juga mengungkapkkan bahwa pemberian kombinasi fenitoin dengan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik dibanding pemberian tunggal fenitoin atau vitamin C.

Kesimpulan : Kami menyimpulkan baik fenitoin maupun vitamin C memiliki efek baik dalam penyembuhan ECF. Pemberian kombinasi Fenitoin dan vitamin C terbukti lebih bermanfaat dibandingkan pemberian tunggal.

Kata Kunci : *Enterocutaneous fistule*, Fenitoin, Vitamin C, kolagen, Diameter fistula

